

ANNEE 1969

THESE

N^o

608

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

David, Daniel NIZARD

Né le 29 décembre 1942 à TUNIS (TUNISIE)

(Externe des Hôpitaux de Paris)

Présentée et soutenue publiquement le 4 juin 1969

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA
DI - ALLYL - NOR - TOXIFERINE
SON EMPLOI EN CHIRURGIE UROLOGIQUE
ET CHEZ L'INSUFFISANT RENAL**

Président : M. FREZAL, Professeur

ANNEE 1969

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

David, Daniel NIZARD

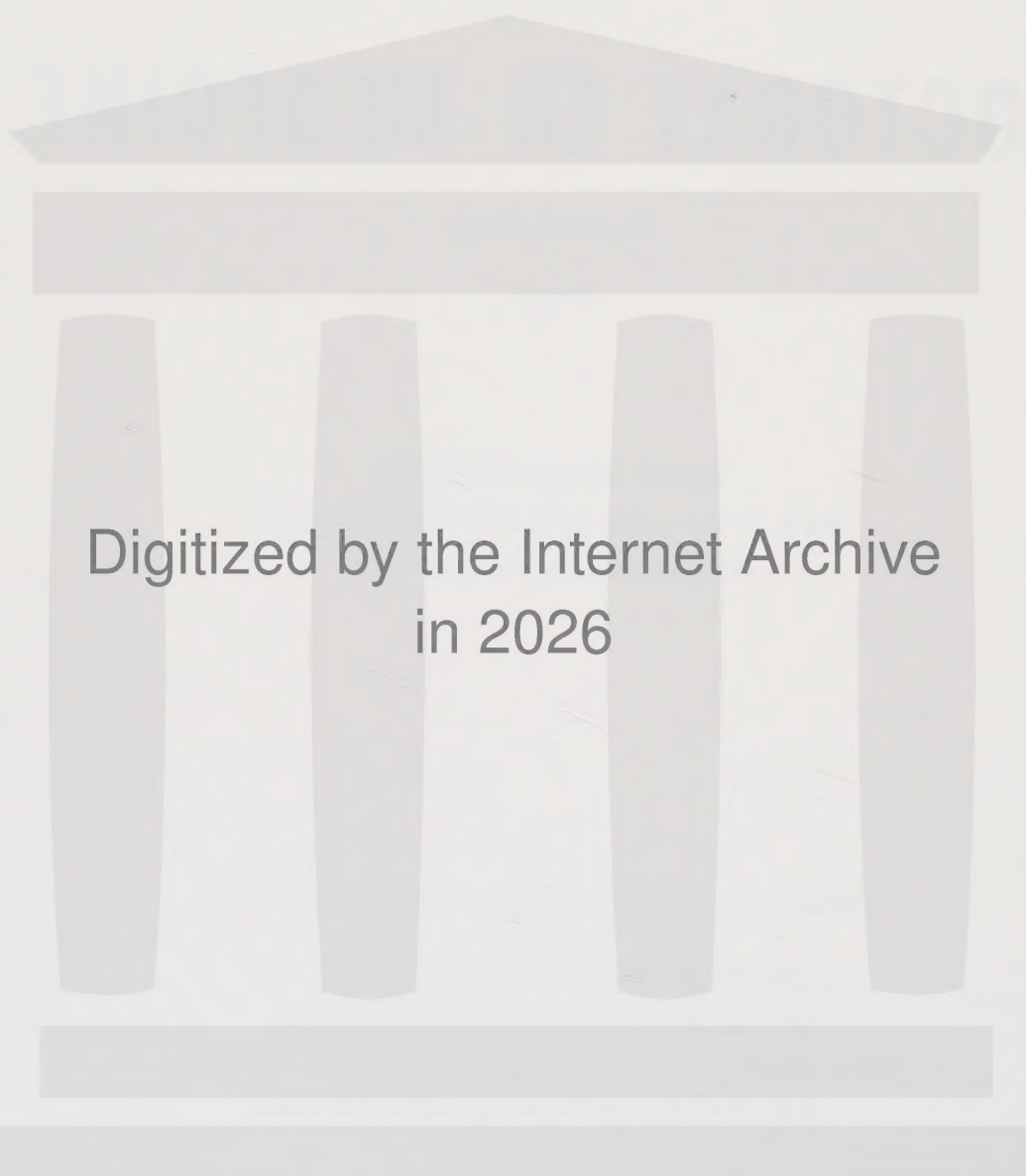
Né le 29 décembre 1942 à TUNIS (TUNISIE)

(Externe des Hôpitaux de Paris)

Présentée et soutenue publiquement le 4 juin 1969

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA
DI - ALLYL - NOR - TOXIFERINE
SON EMPLOI EN CHIRURGIE UROLOGIQUE
ET CHEZ L'INSUFFISANT RENAL**

Président : M. FREZAL, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551519_0002

A MES PARENTS

A MES FRERES ET SOEUR

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FREZAL

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ M. CARA

qui nous a accueilli dans son service,
confié ce travail et dirigé dans sa
réalisation.

Qu'il trouve ici l'expression de notre
profonde reconnaissance et de toute
notre admiration

A MONSIEUR LE DOCTEUR POISVERT

qu'il trouve ici nos plus vifs remerciements
pour ses précieux conseils

A MONSIEUR LE DOCTEUR DEBRAS

qui nous a aidé dans la réalisation de ce
travail, et qui quotidiennement parfait
à notre formation d'anesthésiste
qu'il trouve ici l'expression de notre
reconnaissance et de notre amitié.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR COUVELAIRE

qui nous a honoré de sa confiance
et permis de réaliser ce travail
sur les malades de son service.

A MES MAITRES DE FACULTE

A MES MAITRES D'EXTERNAT

Docteur LANCE

Docteur DUFOUR

Professeur KOURILSKY

Professeur Agrégé CATINAT

Professeur WOLFROMM

Professeur DEROT

A toute l'équipe du Département d'Anesthésiologie
du Groupe Hospitalier Necker-Enfants Malades.

P L A N

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE

Chapitre I : Pharmacologie générale

- I - Origine-Synthèse
- II - Propriétés physico-chimiques
- III - Distribution dans l'organisme et Métabolisme

Chapitre II : Essais Pharmacologiques chez l'Animal

- I - Action Curarisante
 - A - Expériences sur l'animal entier
 - B - Expériences sur une préparation nerf-muscle
"in vivo"
 - C - Conclusions
 - 1) degré d'activité
 - 2) durée d'action
 - 3) type de curarisation
- II - Effet Cumulatif
(Travaux de Herold, Kabacoff et Cahn)
- III - Effets secondaires
 - A - Recherche d'un éventuel effet ganglioplégique
 - B - Action sur la fréquence cardiaque et la T.A.
 - C - Effet histaminique
 - D - Toxicité

Chapitre III - Etudes expérimentales chez l'homme

- I - Essais sur des sujets non anesthésiés
- II - Action sur la ventilation
 - A - Travaux de Cournaud, Dupuy et Jaquenoud
 - B - Travaux de Chasserant

- III - Action cardiovasculaire
(Travaux de Jaquenoud)
- IV - Effet histaminogène
- V - Autres effets
- VI - Action sur l'excitabilité neuro-musculaire
(Travaux de Gestin et Du Caillar)
- VII - Conclusion : Place de la di-allyl-nor-toxiférine
parmi les pachycurares.

DEUXIEME PARTIE

Chapitre I - Utilisation Clinique Antérieure

- A - Posologie
- B - Utilisation selon l'âge du malade
- C - Selon le type d'intervention
 - 1°) chirurgie mineure
 - 2°) chirurgie thoracique
 - 3°) ophtalmologie
 - 4°) obstétrique
 - 5°) intubation
- D - Selon l'état du malade
- E - Selon le type d'anesthésie
- F - Réversibilité par la néostigmine

Chapitre II : Utilisation Personnelle

- A - Statistiques et technique générale
 - 1°) sexe
 - 2°) âge
 - 3°) état pré-opératoire
 - 4°) type d'intervention
 - 5°) durée des interventions
 - 6°) type d'anesthésie
- B - Résultats chez les sujets non insuffisants rénaux.
 - 1°) posologie
 - 2°) avec l'halothane
 - 3°) avec le diazepam
 - 4°) selon l'âge des sujets
 - 5°) selon le site de l'intervention

- C - Résultats chez l'insuffisant rénal
- D - Intubation
- E - Effets secondaires
 - 1°) action cardiovasculaire
 - 2°) action histaminogène
 - 3°) action sur la ventilation
- F - Reversibilité par la néostigmine
- G - Conditions d'emploi

RESUME ET CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

Les recherches sur les curares en calebasse menées par KARRER aboutissent en 1950 à la détermination de la structure chimique d'un grand nombre de leurs alcaloïdes, puis à leur synthèse.

L'un deux, la C-toxiférine¹ s'avère être un curarisant puissant dénué d'effets secondaires mais dont la longue durée d'action rend difficile son utilisation clinique courante.

Par modification de sa molécule, A. FURST, A. BOLLER et H. ELS (voir 7) ont obtenu un curare moins puissant mais d'action plus brève et toujours sans effets secondaires notables : la DI-ALLYL-NOR-TOXIFERINE (Di-A.Nor-T.)*.

Depuis 1961, de nombreuses études pharmacologiques et cliniques ont précisé les caractères de ce produit.

Après une analyse des principales études publiées, les résultats de notre propre expérience sont exprimés à propos de 110 observations, comportant un grand nombre d'insuffisants rénaux. Ce travail a été réalisé dans le Département d'Anesthésiologie du Groupe Hospitalier NECKER-ENFANTS MALADES (Pr. Ag. M. CARA).

* Alloféline, aimablement mis à notre disposition par les laboratoires ROCHE.

P R E M I E R E P A R T I E

CHAPITRE I : Pharmacologie généraleI - ORIGINE - SYNTHESE

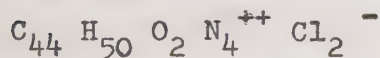
Les principes actifs des curares en calebasse proviennent des plantes du genre *Strychnos*.

Le produit de base pour la synthèse de la toxiférine et de la Di-A.Nor-T. est l'aldehyde de "WIELAND-GUMLICH" de formule brute : $C_{19}H_{20}O_2N_2$, obtenu à partir de la s⁺trychnine, alcaloïde principale du *strychnos* Asiatique.

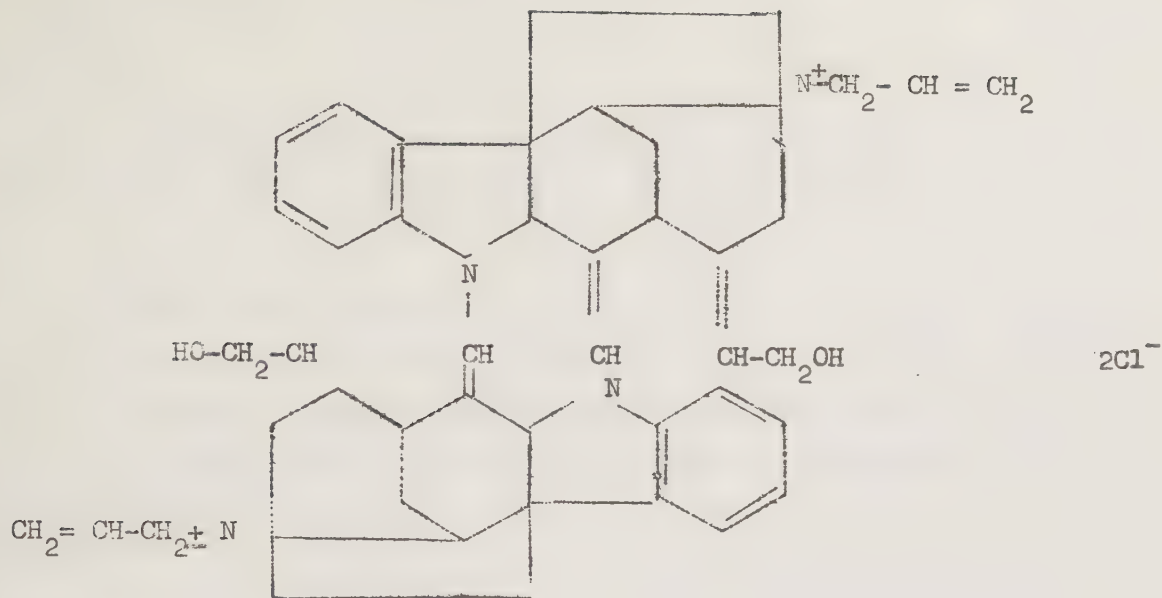
Par méthylation à l'atome d'azote basique (groupement ammonium) et par dimérisation catalytique acide de cet aldehyde on obtient la toxiférine



l'oxydation et la substitution d'un radical allyl au radical méthyl sur chacun des deux groupes ammonium quaternaire de la toxiférine donne la di-allyl-nor-toxiférine, utilisée sous forme de bichlorhydrate :



les radicaux ammonium quaternaire sont séparés par dix liaisons et distants de quinze angströms. Ces radicaux sont responsables des propriétés curarisantes de la molécule.

Formule développée :II - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

La di-allyl-nor-toxiférine est une substance cristalline incolore, soluble dans l'eau et l'alcool. Elle est instable en présence d'oxygène et de lumière (il se forme alors des produits de dégradations inactifs).

Son poids moléculaire est de : 737,79

Le pH de la solution employée est de : 6,5 ± 0,5

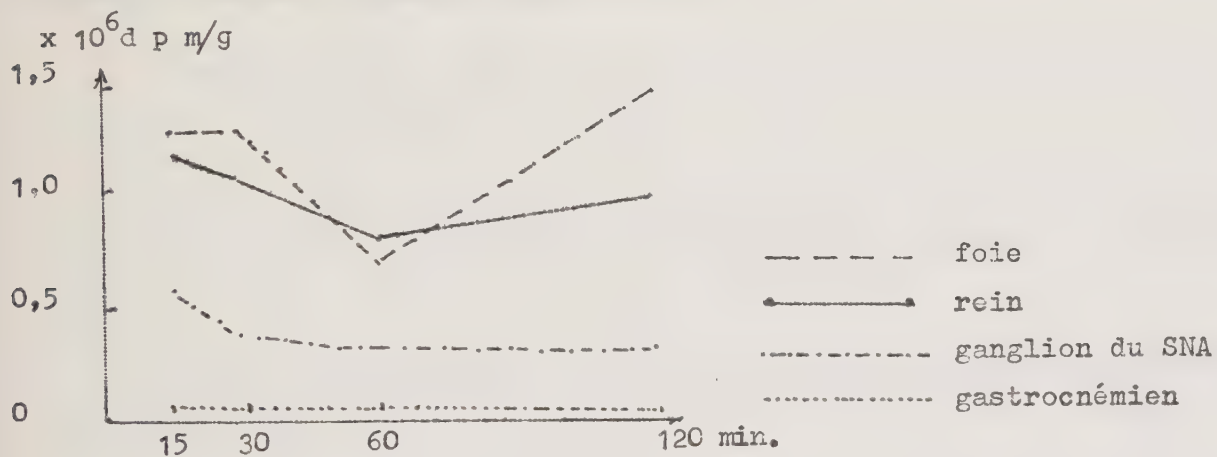
Comme incompatibilité nous avons noté qu'elle forme avec le penthiobarbital un précipité blanc, encore visible dans une seringue après 48 heures. Nous n'avons observé aucun précipité semblable en la mélangeant à un certain nombre de drogues utilisée en anesthésie (diazepam, dropéridol, phénopéridine, diéthazine, chlorprothixène).

III - DISTRIBUTION DANS L'ORGANISME ET METABOLISME

A) Distribution :

Les travaux de LUTHI, par marquage au tritium de la Di-A.Nor-T. ont montré que ce curare comme beaucoup de curarisants n'est pas métabolisé.

5 minutes après injection intraveineuse, 75 pour cent du produit a disparu de la circulation pour se distribuer dans les tissus suivant une courbe diphasique, la concentration passe par un maximum puis diminue, passe par un minimum puis s'élève, atteint un second maximum, enfin diminue à nouveau. (figure 2)



Radioactivité dans les tissus
du chat avec la Di-A.Nor-T.
marquée (d'après LUTHI, U.)

Au moment où la concentration est au premier minimum, il a été trouvé une concentration maximum au niveau des tissus riches en mucopolysaccharides. (Il est probable que les bases d'ammonium quaternaire aient des liaisons fugaces avec les mucopolysaccharides).

Des traces de radioactivité ont été retrouvées au niveau du cerveau, preuve d'un passage difficile de la barrière méningée. Nous n'avons pas pu retrouver d'étude expérimentale permettant de voir si la Di-A.Nor-T. passe la barrière placentaire. Toutefois, les observations

cliniques de TAY ainsi que celles de COLEMAN qui ont utilisé la Di-A.Nor-T. chez la femme enceinte laissent penser que ce curare ne passe pratiquement pas la barrière placentaire.

B) Elimination :

L'élimination de la Di-A.Nor-T. (62) se fait en majeure partie par voie urinaire :

- après 60 minutes, 22 p. cent du produit est retrouvé dans les urines,
- après 240 minutes : 50 p. cent.

il n'y a pas de réabsorption à travers la paroi vésicale, comme c'est le cas pour certains curares dépolarisants.

Une partie non négligeable est excrétée par voie biliaire : 10 p. cent environ après 120 minutes.

Il ne semble pas y avoir de réabsorption digestive (des doses plusieurs fois paralysantes ont été données par voie buccale sans aucun effet).

Dans l'air expiré, il a été retrouvé des traces de radioactivité (0,1 p. cent).

CHAPITRE IV : Essais pharmacologiques chez l'animal

I - ACTION CURARISANTE

A) Expérience sur l'animal entier

- Recherche d'une dose provoquant la chute de la tête d'un animal par atonie des muscles du cou (dose "Head Drop").

Les résultats des études comparatives entre divers curares sont exprimés dans les tableaux suivants :

1°) Chez le lapin

CURARISANT	AUTEURS (7,46,49,73)	DOSES "Head Drop" mg/Kg	DUREE en minutes
Di-A.Nor-T.	HEROLD	0,014	9
	SEEGER	0,020	8
	BAECHTOLD	0,013	3
	HUGIN	0,012	-
d-tubocucarine	HEROLD	0,100	-
	SEEGER	0,205	18
	BAECHTOLD	0,100	9
	HUGIN	0,100	-
toxiférine	HEROLD	0,0037	-
	SEEGER	0,0071	28
	BAECHTOLD	0,0034	25
	HUGIN	0,0037	-
gallamine	SEEGER	0,400	5mn 30 sec.

2°) Chez la souris

CURARISANT	AUTEURS (73,88)	DOSES "Head Drop" en mg/kg	DUREE D(ACTION en minutes
Di-A.Nor-T.	WASER	0,100	30 sec. à 1 mn.
	SEEGER	0,086	-
d-tubocucarine	WASER	0,080	1 à 2
	SEEGER	0,077	-
toxiférine	WASER	0,010	12
	SEEGER	0,0058	-
gallamine	SEEGER	1,630	-

B) Expérience sur une préparation nerf-muscle "in vivo"

L'effet sur le muscle gastrocnémien de l'excitation électrique du nerf sciatique du chat a été étudié par WASER (88) et par ICHIYANAGI (53).

Pour WASER :

CURARISANT	DEBUT DE Paralysie en mg/kg	PARALYSIE COMPLETE en mg/kg
Di-A.Nor-T.	0,005	0,010
d-tubocucarine	0,012	0,090
toxiférine	0,003	0,005

ICHIYANAGI obtient une réduction de 70 à 85 p. cent de la contraction avec :

- Di-A.Nor-T. = 0,020 mg/kg
- d-tubocucarine = 0,150 mg/kg
- toxiférine = 0,011 mg/kg

HEROLD a utilisé la préparation nerf sciatique-muscle tibial antérieur chez le lapin :

La dose paralysante moyenne est de 0,0497 mg/kg de Di-A. Nor-T. avec de larges variations individuelles allant de 0,0229 à 0,0912 mg/kg. La durée de la paralysie variant entre 195 et 1860 secondes (646 sec. en moyenne).

C) Conclusions :

De ces différentes études, il ressort donc :

1°) degré d'activité

Le degré d'activité varie de façon importante d'une espèce à l'autre, la Di-A.Nor-T. est plus puissante que la d-tubocurarine chez le lapin, le

rapport d'activité variant de 7/1 à 9/1. Chez la souris au contraire, la d-tubocurarine est un peu plus puissante que la Di-A.Nor-T.

Chez le chat dont on estime qu'il représente la sensibilité la plus proche de l'espèce humaine, la Di-A.Nor-T. est environ 2 fois plus puissante que la d-tubocurarine (BAECHTOLD, WASER et HARBECK).

Cette grande variabilité d'une espèce à l'autre ne se retrouve pas chez le même animal et d'un jour à l'autre : HEROLD a montré sur une série de 10 lapins que pendant 3 jours, la dose "head drop" était constante avec la Di-A.Nor-T.

2°) Durée d'action

La durée d'action de la Di-A. Nor-T. est largement plus brève que celle de la toxiférine, sensiblement plus brève que celle de la d-tubocurarine, et un peu plus longue que celle de la gallamine.

Le rapport durée d'action Di-A.Nor-T. / durée d'action d-tubocurarine est de :

- lapin : 1/3 (BAECHTOLD)
- Souris : 1/2 (SEEGER)
- Chat : 2/3 (BAECHTOLD)

3°) L'expérimentation a en outre montré que la Di-A.Nor-T. agit bien comme agent antidépolarisant comme les autres pachycurares :

- la paralysie n'est pas précédée par une phase brève de contractions musculaires.
- les préparations partiellement paralysées par la Di-A.Nor-T. ne peuvent soutenir une contracture tétanique sous l'effet de fréquences élevées.
- pendant la curarisation, l'application d'un stimulus tétanique de brève durée est suivie d'une période pendant laquelle le muscle répond mieux à une excitation électrique du nerf (facilitations post-tétaniques).
- ce bloc neuro-musculaire provoqué par la Di-A.Nor-T. est réversible par la néostigmine.

II - EFFETS CUMULATIFS

Une étude comparée des effets cumulatifs de la Di-A.Nor-T., de la toxiférine et de la d-tubocurarine a été faite chez le lapin par HEROLD, KABACOFF et CAHN.

Les auteurs ont montré qu'il existait un effet cumulatif marqué avec la toxiférine, la répétition d'une dose non curarisante à 30 minutes d'intervalle entraîne une atonie musculaire (chute de la tête) chez 10 animaux sur 10, et chez 9 sur 10 après 60 minutes.

Un effet cumulatif n'est noté avec la d-tubocurarine que dans un délai de 30 minutes et pour 6 animaux sur 10 seulement.

Avec la Di-A.Nor-T., un effet cumulatif comparable est observé dans un délai de 30 minutes, mais également après 60 minutes et qui existe encore mais dans une moindre mesure après 90 minutes.

L'importance de l'effet cumulatif est également jugée sur le temps d'obtention du "head drop". Celui-ci pour une réinjection après 30 minutes d'une dose non curarisante est :

- pour la d-tubocurarine : doublée par rapport à celui noté après administration d'une dose unique curarisante,
- pour la Di-A.Nor-T. : il est pratiquement identique,
- pour la toxiférine : il est nettement raccourci.

Il semble ainsi que la Di-A.Nor-T. ait un effet cumulatif plus important que celui de la d-tubocurarine mais moins marqué que celui de la toxiférine.

Cependant, les expériences reprises en tenant compte pour les réinjections de la durée respective de curarisation de la d-tubocurarine, de la Di-A.Nor-T. et de la toxiférine, ont montré que l'action cumulative est alors plus importante avec la d-tubocurarine qu'avec la Di-A.Nor-T.

HEROLD, KABACOFF et CAHN concluent de ces travaux que :

- La Di-A.Nor-T. paraît être un agent curarisant d'action moins prolongée que la toxiférine. Bien que son activité soit plus

durable que celle de la d-tubocurarine, les risques d'effet cumulatif de la Di-A. Nor-T. ne sont pas proportionnels à sa durée d'action.

III - EFFETS SECONDAIRES

A) Recherche d'un éventuel effet ganglioplégique

L'effet ganglioplégique est recherché au niveau de la membrane nictitante du chat, qui se contracte par excitation de la fibre pré-ganglionnaire du ganglion cervical supérieur. BAECHTOLD constate que les doses de Di-A. Nor-T. nécessaire pour inhiber partiellement cet effet de l'ordre de 0,100 mg/kg, sont très supérieures à celles provoquant la curarisation, WASER et HARBECK établissent qu'il faut des doses de 0,250 mg/kg de Di-A. Nor-T. pour diminuer de 5 p. cent seulement la contraction de la membrane nictitante, alors qu'il suffit de 0,100 mg/kg de d-tubocurarine.

L'indice de spécificité, soit le rapport entre la dose curarisante minimale et la dose déprimant le ganglion sympathique est pour la Di-A. Nor-T. 4 à 5 fois supérieur à celui de la d-tubocurarine.

B) Action sur la fréquence cardiaque et la tension artérielle

BAECHTOLD a enregistré la fréquence cardiaque et la tension artérielle chez le chat. Ces paramètres ne présentent un début de modification que pour des doses plusieurs fois supérieures aux doses paralysantes.

WASER et HARBECK n'ont obtenu une chute sensible de la tension artérielle chez le chat, qu'après 0,300mg/kg, dose 30 fois supérieure à la dose paralysante, alors qu'avec la d-tubocurarine, l'action hypotensive existe aux doses efficaces sur la jonction neuro-musculaire :

CURARISANT	DOSE CURARISANTE en mg/kg		DOSE ABAISSANT LA T.A. en mg/kg	DOSE MINIMALE ggplégique en mg/kg	INDICE DE SPECIFITE
	début de paralysie	paralysie complète			
Di-A.Nor-T.	0,005	0,010	0,300	0,250	50
d-tubocurarine	0,012	0,090	0,100	0,130	11

C) Effet histaminique

BAECHTOLD n'a jamais constaté chez le cobaye, de bronchoconstriction pouvant témoigner d'un effet histaminique, même pour des doses élevées de Di-A.Nor-T.

Les essais d'HAROLD sur des chiens testés à l'histamine donnent des résultats dans ce sens.

D) Toxicité

1) Toxicité aigüe : la mort survenant par apnée, la notion de toxicité aigüe pour un curarisant n'a qu'une valeur relative en clinique, puisque les patients sont ventilés artificiellement.

2) Toxicité subaigüe : LISSAC et coll. ont procédé à des essais de curarisation prolongée chez six chiens. Les animaux ont reçu en 22 heures des doses totales de 35 à 82 mg de Di-A.Nor-T. Les auteurs n'ont constaté aucun trouble pathologique en dehors d'une arythmie, vraisemblablement respiratoire d'origine vagale. L'équilibre hydroélectrolytique n'a pas été modifié. Après la décurarisation, les chiens n'ont présenté aucune séquelle.

CHAPITRE III : ETUDE EXPERIMENTALE CHEZ L'HOMME

I) ESSAIS SUR DES SUJETS NON ANESTHESIES

FOLDES, SEEGER, LUND et STOVNER ont étudié chez des sujets conscients, l'action de la Di-A.Nor-T. sur la force de préhension et la capacité vitale.

Les résultats sont reportés sur le tableau suivant, avec en comparaison ceux obtenus avec la d-tubocurarine et la gallamine. Ils sont exprimés en pourcentage des valeurs enregistrées avant l'essai :

CURARE	AUTEUR	DOSE mg/kg	REDUCTION DE LA		DELAI DE RECUPERATION DE 80 p. cent des valeurs normales	
			force de préhension p. cent	capacité vitale p. cent	force de préhension en mn	capacité vitale en mn
Di-A. Nor-T.	SEEGER	0,085	100	50	12	10
		0,065	90	40	-	8
	LUND et STOVNER	0,055	72	-	10	-
	FOLDES	0,060	76	7,3	14	-
d-tubo- curarine	SEEGER	1,70	88	30	22	14
	LUND et STOVNER	0,055	45	-	10	-
gallamine	SEEGER	5,30	40	10	10	5

Ce tableau montre que pour une réduction plus importante de la force de préhension, la Di-A.Nor-T. a un effet moindre sur la capacité vitale que la d-tubocurarine et la gallamine. Le délai de récupération est plus court avec la Di-A.Nor-T.

II) ACTION DE LA Di-A.Nor-T. SUR LA VENTILATION

A) COURNUAUD, DUPUY et JAQUENOUD ont étudié l'action de la Di-A.Nor-T. sur la ventilation chez l'homme :

- 1) en mesurant la ventilation au volumètre de DRAGER et WRIGHT et en la comparant à la ventilation minute théorique (COMROE : $3,5 \pm 0,5$ l/mn/m² de surface corporelle)
- 2) dans trois cas en mesurant l'accroissement du volume thoracique obtenu par élévation de pression de 10 cm d'eau. Cet accroissement exprimé en ml par cm d'eau, est comparé aux valeurs obtenues dans les mêmes conditions au cours de l'apnée sous succinylcholine.

RESULTATS :

1) détermination de la dose apnéisante :

Cette dose est établie par injection fractionnée de Di-A.Nor-T. jusqu'à l'apnée, une fois celle-ci obtenue, elle a persisté entre 2 et 15 minutes pour des doses variant de 0,142 à 0,275 mg/kg.

2) Durée de la dépression ventilatoire après une dose unique :

Chez 12 patients, une dose suffisante pour donner une dépression ventilatoire égale ou supérieure à 75 p. cent entraîne un délai de récupération de 16 à 71 minutes ; il n'est pas possible d'établir une corrélation étroite entre la dose injectée et la durée du délai de récupération.

3) Doses supplémentaires :

Chez un patient, l'injection de 0,216 mg/kg entraînait une dépression de 13 mn. La réinjection de la même dose à la 26ème minute entraînait une dépression de 48 minutes, soit 3,6 fois la durée de la première dépression.

Chez trois patients, la réinjection d'une dose égale au tiers ou à la moitié de la première injection entraînait une dépression sensiblement égale à la première.

4) Etude du rapport pression-volume thoracique :

Chez trois patients, l'accroissement du volume thoracique obtenu par mise en pression de 10 cm d'eau après injection d'une dose apnéisante de succinylcholine a été retenu comme égale à 100 pour cent. La même épreuve après une dose apnéisante de Di-A.Nor-T. a donné respectivement, un accroissement de volume thoracique de :

100, 75, 65 pour cent.

La Di-A.Nor-T. donne une compliance thoracopulmonaire inférieure à celle obtenue avec la succinylcholine.

B) Utilisant la méthode d'HUGUENARD, CHASSERANT a cherché à déterminer le rapport dose utile - dose inutile, c'est-à-dire le rapport entraînant l'atonie des muscles abdominaux (dose utile) et celle entraînant une diminution de la ventilation par paralysie des muscles ventilatoires (dose inutile).

Cette étude a été faite en mesurant la réponse des muscles de la loge antérieure de la jambe à l'excitation du nerf moteur. L'auteur enregistrait sur le même montage, les mouvements ventilatoires.

RESULTATS :

Recherche de la dose utile après une seule injection :

- une dose de 0,050 mg/kg entraîne une diminution peu marquée de l'amplitude de contraction des muscles de la loge antérieure de la jambe et une action sur la ventilation minime et inconstante.
- une dose de 0,100 mg/kg a une action nette sur le muscle strié de la jambe, mais n'entraîne pas de dépression ventilatoire nette.
- une dose de 0,150 mg/kg entraîne une diminution de 50 pour cent de l'amplitude de réponse des muscles de la loge antérieure de la jambe pendant 30 minutes.

A cette dose, le curare est responsable d'une dépression ventilatoire marquée allant jusqu'à l'apnée, mais moins étalée dans le temps puisqu'à la 26ème minute, la ventilation a retrouvé son chiffre normal.

- à la dose de 0,200 mg/kg, il y a paralysie des muscles de la jambe durant 25 minutes et à la 45ème minute, il existe encore une diminution de la force de contraction de 50 pour cent. La dépression ventilatoire est plus courte, à la 24ème minute, la ventilation ayant retrouvé son amplitude initiale.

L'auteur estime donc que la dose de Di-A.Nor-T. nécessaire pour obtenir un relâchement musculaire abdominal suffisant se situe entre 0,150 et 0,200 mg/kg, mais entraîne une dépression ventilatoire dont la profondeur peut aller jusqu'à l'apnée, et dont la durée est au moins égale à la moitié du temps de curarisation utile.

III) ACTION CARDIO-VASCULAIRE :

JAQUENOUD et coll. ont étudié l'action de la Di-A.Nor-T. sur la pression artérielle du sujet cardiaque anesthésié.

Cette étude a été faite chez dix patients atteints d'affections valvulaires par enregistrement continu de l'électrocardiogramme, de la pression artérielle et de la pression veineuse. Les malades étaient également reliés à un électroencéphalographe.

- après injection de Di-A.Nor-T. (30 à 40 minutes après le début de l'anesthésie lorsque celle-ci est stabilisée), les auteurs constatent :
- chez 3 patients, une élévation de la pression artérielle (élévation de la pression systolique de 5 à 10 mm Hg).
- chez 7 patients, une chute tensionnelle, précédée ou suivie dans 3 cas d'une élévation de la pression artérielle dépassant le chiffre primitif.

Cette chute tensionnelle est en générale modérée entre 5 et 10 mm Hg, soit 4 à 12 pour cent du chiffre antérieur ; dans deux cas, elle est un peu plus marquée : chute de 20 à 29 pour cent de la pression antérieure.

Les auteurs insistent sur le fait que :

- la chute tensionnelle lorsqu'elle existe est fugace : 2 à 10 minutes après son observation, la pression artérielle était revenue à son chiffre initial.

- elle n'a aucune conséquence sur l'état du patient, E.C.G. et E.E.G. ne sont pas modifiés.
- il n'y a pas eu de variation de la pression veineuse.

IV) RECHERCHE D'UN EFFET HISTAMINOGENE

WASER a dosé l'histaminémie chez une série de patients 5 minutes avant injection de Di-A.Nor-T., puis 15 minutes, 1 heure, 2 heures, 6 heures après injection de Di-A.Nor-T.

Il n'y a pas eu de modification de l'histaminémie qui est restée stable autour de 0,03 γ /ml.

Par ailleurs, des tests cutanés pratiqués avec la Di-A.Nor-T. ont confirmé l'absence d'action histaminogène (DUPUY, FREY et SEEGER).

V) AUTRES EFFETS

Temps de coagulation, diurèse et reprise du transit ne sont pas modifiés (DUPUY, JAQUENOUD).

VI) ACTION SUR L'EXCITABILITE NEURO-MUSCULAIRE

Les travaux de GESTIN, suivant la méthode de DU CAILAR, sur l'excitabilité neuro-musculaire à l'aide du rhéotome électronique de PLUVEN et GUIOT, et les effets de la Di-A.Nor-T. sur cette excitabilité, ont confirmé que la Di-A.Nor-T. a bien les caractères d'un curare antidépolarisant :

- il existe une hypoexcitabilité plus importante, plus durable et plus précoce aux temps moyens,
- il existe un effet cumulatif marqué,
- l'hypoexcitabilité est réversible par la néostigmine.

VII) CONCLUSION

En conclusion de cette analyse, il est possible de préciser la place de la Di-A.Nor-T. parmi les autres pachycurares:

La di-allyl-nor-toxiférine est un pachycurare dont le mode d'action ressemble à celui de la gallamine et de la d-tubocurarine, autres curares compétitifs antidépolarisants, c'est-à-dire qui agissent en prenant la place de l'acetylcholine sur les récepteurs post-synaptiques de la plaque motrice.

La Di-A.Nor-T. d'action deux fois plus puissante que la d-tubocurarine et dix fois plus que la gallamine, a une durée d'action se situant entre celle de ces curares.

Elle a l'avantage de ne pas avoir d'effets secondaires importants aux doses cliniques ; elle n'entraîne pas de tachycardie comme la gallamine, ni d'hypotension ou de bronchospasme comme la d-tubocurarine.

Son action sur la musculature ventilatoire serait moindre que celle des autres curares.

D E U X I E M E P A R T I E

CHAPITRE I - Utilisation clinique antérieure

A) POSOLOGIE

Les premiers essais cliniques de la Di-A.Nor-T. ont été publiés par HUGIN et KISSLING en 1961 :

- pour une dose de 0,075 mg/kg, ils obtenaient un relâchement abdominal utile de 5 à 7 minutes, délai après lequel une réinjection du tiers de cette dose était nécessaire pour maintenir l'effet une dizaine de minutes. Les auteurs ne notaient aucun effet secondaire.

- JAQUENOUD et collaborateurs, avec une anesthésie au Penthotal $N_2O - O_2$ et péthidine et après intubation sous suxamethonium ; utilisent des doses initiales de Di-A.Nor-T. variant de 0,050 à 0,120 mg/kg et procèdent à des réinjections du quart ou du tiers de ces doses à intervalle de 15 à 30 minutes.

Les doses totales ont varié entre 0,033 mg/kg pour une intervention de dix minutes et 0,666 mg/kg pour une intervention de longue durée. Les auteurs n'ont constaté ni tachycardie au bradycardie ni hypotension, ni bronchospasme, ni hypersalivation.

- Pour FOLDES, une injection de 0,125 mg/kg et des réinjections égales au quart de cette dose donnent une durée d'action constante de trente minutes environ.

B) UTILISATION SUIVANT L'AGE DU MALADE

1°) NOURRISSONS et NOUVEAUX NES :

- Pour BUSH, nourrissons et nouveaux nés sont plus sensibles à la Di-A, Nor-T, que l'adulte (comme avec la d-tubocurarine) et il convient donc de diminuer la posologie en fonction du poids : 0,050 mg/kg est la dose recommandée.

L'enfant de 1 à 5 ans serait au contraire relativement plus résistant que l'adulte.

DOSREIS estime également que les doses de Di-A, Nor-T, doivent être proportionnellement plus faibles chez le nourrisson.

Par contre TSCHIRREN n'a pas retrouvé de sensibilisation spécifique du nouveau-né à la Di-A, Nor-T, et emploie des doses en fonction du poids, identiques à celles de l'adulte.

2°) VIEILLARDS - MALADES CHOQUES :

L'absence d'action secondaire a permis à de nombreux auteurs d'utiliser avec avantage la Di-A, Nor-T, chez le vieillard (180 vieillards de plus de 80 ans dans les statistiques de TSCHIRREN) et chez le malade choqué.

C) TYPE D'INTERVENTION

La Di-A, Nor-T, a été utilisé avec succès pour tous les types d'intervention.

1°) Chirurgie thoracique : SEEGER et collaborateurs n'utilisent pas la Di-A, Nor-T, en chirurgie thoracique, lui préférant un curare ménageant moins la ventilation. Cependant, la Di-A, Nor-T, a été employée avec satisfaction dans ce type de chirurgie par de nombreux auteurs (JAQUENOUD et coll., TSCHIRREN, SABBAGH ...)

2°) Chirurgie mineure : La Di-A.Nor-T. a été employée pour des interventions de courte durée, telles que : appendicectomie, cure de hernie, réduction de fracture, cystoscopie, etc...., dans ces cas de faibles doses de Di-A.Nor-T. permettent de laisser les malades en ventilation spontanée après quelques minutes de ventilation assistée ou contrôlée (JAQUEMOUD et coll., GRIMMISSEN).

3°) Ophtalmologie : DOSREIS et FERREIRA ont fait des mesures de la pression oculaire avant et après injection de Di-A.Nor-T., ils ont noté une baisse modérée de la pression oculaire chez 3 malades atteints de glaucome aussi bien que chez les autres. La Di-A.Nor-T. leur paraît donc particulièrement indiquée en Ophtalmologie.

4°) Obstétrique : G. TAY, A.G. COLEMAN ont employé la Di-A.Nor-T. pour des césariennes, ces auteurs n'ont pas noté d'effet néfaste, en particulier pas de dépression ventilatoire chez l'enfant.

5°) Intubation : La majorité des auteurs dans leur étude clinique de la Di-A.Nor-T. ont intubé leur malade sous succinylcholine. Un certain nombre d'intubations ont cependant été pratiquées sous Di-A.Nor-T., mais ont nécessité des doses importantes en général : 0,250 mg/kg pour être satisfaisantes. Tous les auteurs s'accordent à recommander l'intubation sous Di-A.Nor-T. que pour les interventions de longue durée.

LUND et STOVNER ont fait une étude comparative de l'efficacité de la Di-A.Nor-T. et de la d-tubocurarine pour l'intubation : la Di-A.Nor-T. est 1,87 fois plus puissante que la d-tubocurarine pour l'intubation.

D) ETATS DES MALADES

1°) Insuffisance rénale et insuffisance hépatique :

- Pour FREY, l'insuffisance rénale serait une contre-indication à l'emploi de la Di-A.Nor-T.
- TSCHIRREN, BATCHTOLD et FORNASARI, LINSSEN et PONSINI n'ont pas noté de prolongation de la durée d'action chez les malades porteurs de lésion rénale ou hépatique.

-- il n'y a pas de notion de l'emploi de la Di-A.Nor-T. chez des sujets atteints de lésions à la fois rénales et hépatiques.

2°) Acidose :

COLEMAN et coll. n'ont pas trouvé de relation entre la durée d'action de la Di-A.Nor-T. et le pH et la PCO₂.
Contrairement à la prolongation du blocage avec la d-tubocurarine sous acidose respiratoire.

3°) Asthme :

La Di-A.Nor-T. a été employée sans incidents chez des sujets asthmatiques (SEEGER, ZLLER ...)

4°) Insuffisance cardiaque :

Du fait de l'absence d'effet cardio-vasculaire, la Di-A.Nor-T. a été utilisée avec avantage chez des malades cardiaques (JAQUENOUD).

E - ANESTHESIES EMPLOYEES

1°) Les doses de Di-A.Nor-T. sont à réduire de moitié lorsqu'elle est utilisée avec l'halothane (FOLDES, JAQUENOUD, GELEBART), la Di-A.Nor-T. ne provoque pas, ni n'accentue les chutes tensionnelles avec l'halothane.

2°) L'éther et le cyclopropane potentialiseraient également l'action myorésolutive de la Di-A.Nor-T.

3°) STOVNER et coll. RICHTER ont constaté que l'action de la Di-A.Nor-T. était potentialisée lors des inductions au DIAZEPAM.

F - REVERSIBILITE DE LA CURARISATION PAR LA NEOSTIGMINE

Tous les auteurs s'accordent pour reconnaître que la curarisation par la Di-A.Nor-T. est facilement réversible sous l'action de la néostigmine (sous couvert d'Atropine) et qu'il ne semble pas y avoir de récuration (GRIMMELSEN).

TSCHIRREN a cependant eu 16 cas, sur 2500, de curarisations non réversibles par la néostigmine.

CHAPITRE II - Utilisation Personnelle

A) STATISTIQUE ET TECHNIQUE GENERALE

Notre étude porte sur l'observation de 110 anesthésies chez des malades du Service d'Urologie de l'Hôpital NECKER

1°) Sexe : Femme : 32
 Homme : 78

2°) Age

Les sujets étaient âgés de 14 à 82 ans, en moyenne 46 ans et se répartissent comme suit :

de 14 à 25 ans : 20
 de 25 à 45 ans : 30
 de 45 à 65 ans : 30
 de 65 à 82 ans : 30

3°) Etat Médical Préopératoire

- Insuffisance cardiaque	7	
- Hypertension artérielle	5	
- Insuffisance respiratoire	5	
- Asthme	1	
- Allergie médicamenteuse	1	
- Hyperthyroïdie	1	
- Diabète	1	
- Ictère récent	1	
- Ethylisme	5	
- Obésité	3	
- Glaucome	1	
- Insuffisance rénale	21	dont 10 modérées 11 avancées.

4°) Type d'interventions

a) par voie abdominale : 54

- cystectomie totale ou partielle : 15
- adenomectomie prostatique : 15
- transplantation rénale : 5
- autre intervention (iléocystoplasties, colocyctoplasties) : 20

b) par voie lombaire : 50

- nephrectomies totales ou partielles : 25
- pyelotomies : 16
- ureterotomies : 9

c) autre voie

- intervention sur les organes génitaux externes : 6

5°) Durée des interventions

Les interventions ont duré de 45 minutes à 8 H 30 (3 H 15 en moyenne) - la moitié ont eu une durée comprise entre 1 H 30 et 2 H 30.

6°) Type d'Anesthésies

a) prémédication : les malades étaient prémédiqués

- soit par : atropine, péthidine, prométhazine
- soit par : atropine - diazepam ou atropine - hydroxyzine.

b) les anesthésies étaient de deux types :

- soit : Péthidine (50 mg)
- Diethazine (125 mg)
- Diazepam (5 mg)
- Thiopenthal (10 cg)

- soit : Diazepam (20 mg)
- Droperidol (20 mg)
- Phénopéridine (2 mg)

en outre, l'halothane à 0,25 ou 0,50 p. cent a été utilisé en complément dans 47 cas dans le premier type d'anesthésie.

Tous les patients recevaient du protoxyde d'azote et de l'oxygène.

- c) Intubations : tous les malades étaient intubés (excepté un) en général sous chlorure de succinylcholine (50 à 100 mg), 10 ont été intubés sous Di-A.Nor-T.
- d) Ventilation : tous les sujets étaient en ventilation contrôlée, dans la majorité des cas avec un respirateur R P R (fréquence 20 - 24/mn - débit 8 à 12 l/mn)
- e) Technique d'injection du curare : la première injection de Di-A.Nor-T. est pratiquée après que l'effet de la succinylcholine soit terminée. Les réinjections sont pratiquées lorsque le malade se décurarise. Il est difficile d'apprécier objectivement le moment de la décurarisation en pratique, on se base sur le fait que :
- le malade pousse
 - le chirurgien est gêné
 - les pressions indiquées par le manomètre du respirateur s'élèvent progressivement ou brutalement
 - la désadaptation du malade à sa prothèse ventilatoire
 - dans les résultats, la durée d'action pour la dernière réinjection est comptée jusqu'au moment de l'extubation, c'est-à-dire lorsque le malade a retrouvé une ventilation spontanée correcte ; la durée du relâchement musculaire ne correspond pas toujours à ce temps, et lui est, en général supérieure.

Doses totales

Pour toute la durée d'une intervention, il a été utilisé entre 3 et 19 mg de Di-A.Nor-T., soit entre 0,050 mg/kg (pour une durée de 45 mn) et 0,300 mg/kg pour une intervention de 8 H 30.

B) Résultats chez les sujets non insuffisants rénaux

POSOLOGIE

En moyenne, on a injecté une dose initiale moyenne de 0,110 mg/kg de Di-A.Nor-T. pour une durée de 65 minutes.

La première réinjection, égale au quart de la dose initiale a une durée d'action de 60 minutes.

Les réinjections suivantes égales au $1/5$ puis au $1/6$ de la dose initiale ont eu des durées d'action de 60 à 70 mn.

Sujets ayant reçu de l'halothane

(par intermittence et à des concentrations de 0,25 et 0,50 p. cent).

- la dose initiale moyenne a été de 0,095 mg/kg pour une durée de 85 minutes.
- la 2ème injection égale au tiers de la première a eu une durée d'action de 75 minutes.
- la 3ème injection égale au quart de la première, une durée d'action de 85 minutes.

L'emploi de l'halothane nécessite bien une réduction des doses de Di-A. Nor-T. puisque pour des doses légèrement inférieures, nous avons trouvé des durées d'action une fois et demi à deux fois plus longues que dans les anesthésies sans halothane.

Diazepam

La diazepam entrant dans la composition de toutes nos anesthésies, nous n'avons pas pu mettre en évidence, l'effet potentialisateur sur la Di-A. Nor-T. signalé par certains auteurs (RICHTER, STOVNER) mais il est probable que cet effet soit effectif et explique en partie que notre Posologie est plus faible que celle proposée par les autres auteurs.

Cependant, lorsque la Diazepam était utilisée à des doses plus importantes, c'est-à-dire 15 à 30 mg dans les anesthésies au Dropéridol - phénopéridine, au lieu de 5 mg dans les anesthésies au péthédine - diéthazine, nous n'avons pas observé de prolongation de la durée d'action avec les mêmes doses de Di-A. Nor-T.

Age des sujets

En moyenne, les doses et durées d'action étaient identiques chez les sujets de plus de 65 ans et ceux de moins de 65 ans.

SITE DE L'INTERVENTION

Pour les interventions par voie abdominale, l'injection initiale de 0,120 mg/kg a eu une durée de 65 mn.

La 2ème injection égale au tiers de la dose initiale (0,039 mg/kg) a eu une durée d'action de 60 minutes.

La 3ème injection égale au quart de la dose initiale a une durée d'action de 60 minutes.

Pour les interventions par voie lombaire, l'injection moyenne de 0,100 mg/kg a eu une durée d'action de 75 minutes.

La 2ème injection égale au quart de la première a donné une curarisation de 50 minutes.

Et la 3ème égale au cinquième de la première, une curarisation de 60 minutes.

Les doses de Di-A.Nor-T. peuvent donc être diminuées pour les interventions par voie lombaire.

C) RESULTATS CHEZ L'INSUFFISANT RENAL

1°) Insuffisance rénale modérée (urée entre 0,55 et 1 g/l) - 10 cas.

Les doses de la première injection ont varié entre 0,060 mg/kg et 0,147 mg/kg en moyenne : 0,102 mg/kg.

La durée de curarisation a varié entre 30 et 80 minutes en moyenne 60 minutes.

La 2ème injection égale au tiers ou à la moitié de la première, a eu une durée moyenne de 75 minutes.

3 des sujets ayant eu de l'halothane en complément, la durée d'action s'est prolongée d'environ une fois et demie avec les mêmes doses.

Dans un cas, il y a eu un retard de décurarisation. Le sujet a reçu une forte dose initiale (0,147 mg/kg), la durée d'action de cette première dose a été de 65 minutes (durée habituellement observée).

C'est la 2ème injection, un peu élevée : 0,065 mg/kg qui a entraîné par effet cumulatif, un retard de décurarisation : le malade n'a récupéré une ventilation correcte qu'après 6 H 30 mn.

En moyenne, la curarisation de l'insuffisant rénal modéré requiert donc des doses de Di-A.Nor-T. sensiblement égales à celles du sujet dont le fonctionnement rénal est normal.

2°) Insuffisance rénale avancée (urée sanguine supérieure à 1g/l).

Cette étude a porté sur 11 sujets dont 5 ont subi une transplantation rénale.

Les doses et la durée d'action de la Di-A.Nor-T. chez ces sujets sont regroupées dans le tableau suivant :

AGE	AZOTEMIE g / l	1 ERE INJECTION		2 EME INJECTION		3 EME INJECTION		DOSE TOTALE mg	DUREE TOTALE mn
		Dose mg/kg	Durée mn	Dose mg/kg	Durée mn	Dose mg/kg	Durée mn		
14	1,90	0,080	100	-	-	-	-	4	100
18	2,15	0,140	110	-	-	-	-	5	110
55	1	0,066	240	0,026	50 (Prosti- gmine	-	-	7	290
59	2,10	0,080	150	-	-	-	-	4	150
70	1,70	0,078	35	0,015	25	0,015	55	8	115
76	1,78	0,091	55	0,054	30	-	-	8	85
23	TRANSPLANTATION	0,127	110	0,033	95	0,017	120	10	325
17		0,100	75	0,025	105	0,033	45	9,5	225
18		0,100	240	-	-	-	-	6	240
21		0,113	40	0,057	100	0,028	80	10,5	240
20		0,200	240	-	-	-	-	10	240

La lecture de ce tableau montre qu'en dehors de 3 sujets curarisés pendant 240 minutes par une seule injection de Di-A.Nor-T., ces insuffisants rénaux ont eu pour des doses égales ou légèrement inférieures à celles utilisées chez les autres sujets, des durées de curarisation égale ou légèrement prolongée.

Pour les 3 curarisations prolongées, il est possible qu'il s'agisse de susceptibilité personnelle au curare, telle qu'on l'observe parfois chez les sujets au fonctionnement rénal normal.

En outre, l'un de ces malades avait reçu une dose de Di-A.Nor-T. assez élevée (0,200 mg/kg) pour ne pas avoir à pratiquer de réinjection.

En moyenne pour les 8 sujets restants, l'injection de 0,100 mg/kg en moyenne a une durée d'action de 85 minutes, un peu plus longue que chez le sujet non insuffisant rénal.

En pratique en réduisant les doses du tiers ou du quart on ne devrait pas observer de prolongation de la curarisation avec la Di-A.Nor-T. chez les sujets en insuffisance rénale avancée.

D) INTUBATION SOUS Di-A.Nor-T.

10 malades ont été intubés sous Di-A.Nor-T.

L'intubation sous Di-A.Nor-T., toujours possible avec des doses élevées (0,150 à 0,200 mg/kg) se fait cependant dans de moins bonnes conditions qu'avec le succinylcholine.

Le relâchement laryngé est incomplet et il persiste une certaine réactivité des cordes vocales, d'autre part, un certain temps de latence (3 à 5 minutes) est nécessaire entre l'injection de Di-A.Nor-T. et l'intubation.

La dose conseillée par certains auteurs (AHNEFELD) de 0,250 mg/kg pour l'intubation, essayée chez l'un de nos malades a entraîné une dépression respiratoire de 4 heures 20 mn.

En pratique, l'intubation sous Di-A.Nor-T. n'est valable que pour des interventions de longue durée (supérieure à 4 heures).

E) EFFETS SECONDAIRES

1°) Action cardiovasculaire :

Nous avons noté le pouls et la tension artérielle avant et après injection de Di-A.Nor-T. :

- il n'y a jamais eu de modification de la fréquence cardiaque
- en dehors des chutes tensionnelles inhérentes à l'induction de l'anesthésie ou à l'acte chirurgical, il n'y a pas eu d'action interprétable sur la tension artérielle après injection de Di-A.Nor-T.

Une chute modérée de un ou deux points a été observée dans huit cas dont quatre étaient des malades recevant de l'halothane ; dans cinq cas, il y a eu une légère élévation de la tension artérielle.

Aucun trouble du rythme n'a été enregistré chez les malades sous surveillance électrocardioscopique.

2°) Action Histaminogène :

Deux sujets ont présenté un bronchospasme, il s'agissait dans les deux cas de malades âgés (71 et 72 ans) insuffisants respiratoires.

Dans un cas, le bronchospasme suivait une injection secondaire de Di-A.Nor-T. et une injection de dropéridol, dans l'autre cas, il est survenu trente minutes après l'injection de Di-A.Nor-T. et suivait une injection de penthiobarbital, la relation entre ces deux bronchospasmes et les injections de Di-A.Nor-T. n'est donc pas certaine, d'autant plus que nous l'avons utilisée sans incident chez un sujet asthmatique.

3°) Action sur la ventilation :

- a) Comme tous les curarisants, la Di-A.Nor-T. entraîne une dépression ventilatoire par paralysie de la musculature ventilatoire.

Il ne nous a pas été possible de faire une étude objective de l'action de la Di-A.Nor-T. sur la ventilation, tous nos malades étant en dépression ventilatoire par action centrale du fait des drogues analgésiques qu'ils recevaient (péthidine ou phénopéridine). Cependant dans

un certain nombre de cas, nous avons vérifié la récupération d'une ventilation spontanée malgré le relâchement abdominal encore satisfaisant : en ouvrant la valve additionnelle d'air du respirateur, les malades peuvent compléter d'eux même les volumes imposés, ce qui est objectivé par la spirométrie.

b) Nous n'avons pas noté d'hypersécrétion salivaire ou bronchique particulièrement abondante.

F) REVERSIBILITE PAR LA NEOSTIGMINE

En général, nous préférons ne pas utiliser la néostigmine en cas de retard de curarisation, car il existe toujours un risque de réapparition de l'effet curarisant alors que l'effet antagoniste de la néostigmine s'est effacé. Si besoin, nous poursuivons la ventilation mécanique jusqu'à ce que le malade récupère une ventilation spontanée satisfaisante.

Dans un seul cas, nous avons utilisé, avec efficacité, l'effet antagoniste de la néostigmine.

G) CONDITIONS D'EMPLOI

La diallyl-nor-toxiférine peut être utilisée pour tous les types de malades, en dehors des contre-indications relatives à tous les curarisants antidépolarisants : myasthénie, séquelles de poliomyélite et antécédants d'oligopnée prolongée après curarisation.

Comme pour l'emploi de tous les curares, il est nécessaire de disposer des moyens propres à assurer une intubation trachéale et une ventilation artificielle.

R E S U M E E T C O N C L U S I O N

PREMIERE PARTIE : Etude pharmacologique

La Diallyl-nor-toxiférine (Di-A.Nor-T.) dérive par oxydation et substitution d'un radical ally au radical méthyl sur chacun des deux groupements ammonium quaternaire de la toxiférine, principal alcaloïde du curare en calebasse, découvert et synthétisé par KARRER en 1950.

Les études de LUTHI, marquage de la Di-A.Nor-T. au tritium, ont montré que ce curare n'est pas métabolisé. Il est principalement éliminé dans les urines et en partie dans la bile, sans subir de transformation ni au niveau des reins, ni du foie, ni des muscles.

Dans la première partie de ce travail, nous avons fait une analyse des différentes publications sur l'étude pharmacologique de la Di-A.Nor-T.

Il apparaît que la Di-A.Nor-T., pachycurare compétitif non dépolarisant, est moins puissant mais d'action plus brève que la toxiférine, plus puissant que la gallamine et la d-tubocurarine, sa durée d'action se situant entre celles de ces deux curares. Il existe un effet cumulatif assez marqué.

La Di-A.Nor-T. ne possède pas d'action secondaire aux doses paralysantes, en particulier, elle ne provoque ni de chute tensionnelle, ni de modification de la fréquence cardiaque, ni de bronchospasme.

DEUXIEME PARTIE : utilisation clinique

Premier chapitre : expériences cliniques antérieures

De nombreuses publications ont montré que la Di-A.Nor-T. est utilisable pour tous les types d'interventions, à tous les âges de la vie. La posologie préconisée par la plupart des auteurs se situe de 0,120mg/kg pour la dose initiale, puis au quart de cette dose pour les doses secondaires.

Aucun auteur n'a observé d'effets secondaires importants.

Deuxième chapitre : expérience clinique personnelle

1) Statistiques et technique générale

Notre étude porte sur 110 malades d'urologie dont 21 en insuffisante rénale. Il s'agit de 32 femmes et de 78 hommes âgés de 14 à 82 ans, se répartissant en : plus de 65 ans : 30, de 45 à 65 : 30, de 25 à 45 : 30, de 14 à 25 : 20.

Les interventions ont duré de 45 minutes à 8 heures 30 (la moitié d'entre elles ont eu une durée comprise entre 1 heure 30 et 2 heures 30).

Les anesthésies ont été de deux types :

- soit association de diéthazine-péthidine-diazepam
- soit association de dropéridol-phénopéridine-diazepam

Dans le premier type, l'halothane (à 0,25 ou 0,50 p. cent) a été utilisé en outre dans 47 cas.

Les sujets étaient intubés sous succinylcholine en général, l'intubation sous Di-A.Nor-T. (10 cas) nécessitant des doses trop élevées pour une intervention de durée moyenne.

2) Résultats chez les 89 sujets au fonctionnement rénal normal :

- la dose initiale de 0,110 mg/kg donne une curarisation efficace d'une durée de 65 minutes environ, au bout de ce temps, la réinjection du 1/4 de cette dose maintient la curarisation pendant 60 minutes environ,

- chez les sujets ayant reçu de l'halothane, les doses de Di-A. Nor-T. doivent être réduites de moitié ou du tiers.

- les sujets ayant reçu des doses de diazepam plus importantes que les autres n'ont pas eu une durée de curarisation plus prolongée.

- les sujets de plus de 65 ans ont eu une durée de curarisation égale à celle des sujets plus jeunes avec les mêmes doses de Di-A. Nor-T.

3) Résultats chez les 21 sujets insuffisants rénaux :

- insuffisance rénale modérée (urée sanguine entre 0,55 et 1 g/l)
10 cas, chez ces malades il n'y a pas eu de prolongation de la curarisation avec les mêmes doses que celles utilisées chez les sujets au fonctionnement rénal normal.

- insuffisance rénale avancée (urée sanguine supérieure à 1 g/l)
11 sujets (dont 5 ont subi une transplantation rénale) : dans trois cas la durée d'action a été prolongée (240 minutes). Aux mêmes doses que précédemment, dans les huit autres cas, le temps de curarisation a été légèrement supérieur en moyenne à celui des sujets non insuffisants rénaux.

En réduisant les doses habituelles du tiers ou du quart, on devrait obtenir chez ces malades la même durée de curarisation que pour les autres sujets.

4) Effets secondaires :

- deux sujets ont présenté un bronchospasme, il s'agissait dans les deux cas de malades âgés, insuffisants respiratoires.

Dans un cas, la bronchospasme suivait une injection secondaire de Di-A. Nor-T. et une injection de dropéridol, dans l'autre cas, il est

survenu trente minutes après l'injection de Di-A.Nor-T. et suivait une injection de penthotal.

La relation entre ces deux bronchospasmes et la Di-A.Nor-T. n'est donc pas certaine.

- la fréquence cardiaque n'a jamais été modifiée. Aucun trouble du rythme n'a été observé chez les malades sous e.c.g. continu.

Il n'y a pas eu d'action interprétale sur la tension artérielle : une chute modérée de un ou deux points a été observé dans huit cas dont quatre étaient des malades recevant de l'halothane. Dans cinq cas, il y a eu légère élévation de la tension artérielle.

5) Réversibilité par la néostigmine :

En général, nous préférons ne pas utiliser la néostigmine en cas de retard de curarisation et si besoin, nous poursuivons la ventilation mécanique jusqu'à ce que le malade récupère une ventilation satisfaisante. Dans un seul cas nous avons utilisé, avec succès, l'effet antagoniste de la néostigmine.

CONCLUSION :

La Diallyl-nor-toxiférine curarisant puissant, dénué d'effets secondaires, largement utilise depuis sa découverte en 1961, a maintenant fait ses preuves pour prendre place dans l'anesthésie moderne à côté de la gallamine et de la d-tubocurarine qu'elle peut avantageusement remplacer dans certaines conditions.

Notre expérience personnelle montre qu'elle peut-être utilisée chez l'insuffisant rénal.

Vu, le Président de Thèse

Vu, le Doyen de la Faculté

J. FREZAL

G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - AHNEFELD, F.W., HALMAGYL, M. : Die Stellung des Diallyl-nor-toxiferin in der Gruppe der Relaxantien. Anaesthesist 15, 3, 83 - 85, (1966)
- 2 - AHNEFELD F.W., FREY R., HALMAGYL M. : Experimentelle und Klinisch Untersuchung über Alloferin, ein Relaxans vom depolarisations hemmend Typ. Anaesthesist 15, 6, 201-208 (1966).
- 3 - AHNEFELD F.W., : Untersuchung zur Klinischen Anwendung des Diallyl-nor-toxiferin (Alloferin). Bulletin der Schweizerischen Akademie der Wissenschaften. Vol. 23, Fasc. 1/2, 32-40 (1967).
- 4 - ALCARAZ GUADARRAMA : Experimentacion clinica de un nuevo curarizante Vortrag am Anaesthesiologen-Kongre Lima 16-23.10.1962.
- 5 - ALDER A. : Praktische Erfahrungen mit Diallyl-nor-toxiferin. Anaesthesist 12, 172-174 (1963).
- 6 - ALDER A., WIDMER A., : Verlängerte Überlebenszeit nach Ertrinken im kalten Wasser. Schweiz. med. Wschr. 97, 15, 488-89 (1967).
- 7 - BAECHTOLD, FORNASARI, HURLIMANN : Diallyl-nor-toxiferin, ein depolarisations hemmendes Muskelrelaxans, Helv. Physiol. Acta 22, 70-91 (1964)
- 8 - BAKARA A. : A. comparative study between diallyl-nor-toxiferine and tubocurarine. Brit J. Anaesth. 39, 624 (1967)
- 9 - BARTH H., L'ALLEMAND H. : Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie bei neurochirurgischen Operationen. Anaesthesist 14, 9, 269-275 (1965).
- 10 - BERGMANN H. : Die Neuroleptanalgesie. Wien.klin.Wschr. 76, 52, 969-74 (1964).

- 11 - BERNAUER K. : Calebassencurare, Strychnin und di Toxiferine-vom Pfeilgift zum pharmazeutischen Präparat. Arzneimittelforsch. 13, 4, 344-45 (1963)
- 12 - BROWN I.M., FOLDES FF., LUNN J.N., MOORE J. : The neuromuscular effects of di-allyl-nor-toxiferine in conscious and anaesthetized subjects. Pharmacologist 3, 2, 74 (1961).
- 13 - BUSH G.H. : Clinical Experiences with Diallyl-nor-toxiferine in Children. Brit. J. Anaesth. 36, 787 (1964).
- 14 - BUSH G.H. : The Clinical Comparison between Tubocurarine and Diallyl-nor-toxiferine in Children. Brit.J. Anaesth 37, 540 (1965).
- 15 - CAILAR DU J., RIOUX J., GESTIN Y., GROLLEAN D. : Les effets de la diallyl-nor-toxiférine sur l'excitabilité neuromusculaire de l'homme Ann. Anesthésiol. Franç. 7, 3, 729-34 (1966).
- 16 - CANAK S. : Klinische Erfahrungen mit Diallyl-nor-toxiferin. Wien. med. Wschr. 115, 24, 489-491 (1965).
- 17 - DECASTRO J. : L'action curarisante de doses massives de thiamine. Literatur-Eildienst "Roche" 34, 3, 19-20 (1966).
- 18 - CHASSERANT B. : Détermination du rapport "dose utile - dose inutile" chez l'homme anesthésié : application à un nouveau curarimimétique, la di-allyl-nor-toxiférine (Ro 4-3816). Ann. Anesth. Franç. 5, 3, 547-552 (1964).
- 19 - CHASSERANT G. : Contribution à l'étude d'un nouveau curarimimétique de la di-allyl-nor-toxiférine par des enregistrements originaux chez l'homme anesthésié. Thèse Paris 1963.
- 20 - CHOTT F. : Zwei Jahre ausschließliche Verwendung von Diallyl-nor-toxiferine als Relaxans in der klinischen Narkosepraxis. Anaesthesist 15, 2, 51-52 (1966).
- 21 - CHOTT F. : 3 Jahre Alloferin. Internationaler Fortbildungskurs für Anaesthesiologie in Wien vom 15. - 19.9.1967.

- 22 - COLEMAN A.J. : Absence of harmful effect of maternal hypocapnia in babies delivered at caesarian section. The Lancet 79494. vol. 1, 813-814 (1967).
- 23 - COLEMAN A.J., RIPLEY S.H., SLIOM C.M., KNOWLES S.L. : The influence of Carbon Dioxide on the Neuromuscular Blocking Properties of Tubocurarine Chloride and Diallyl-nor-toxiferine Dichloride (Alloferin "Roche") in man. Bull. of The Swiss Acad. of Med. Sciences Vol. 23. fasc. 1/2, 98-106 (1967).
- 24 - DE COURNUAUD M.T., DUPUY B., JAQUENOUD P. : Action de la di-allyl-nor-toxiférine sur la ventilation. Aggressologie 3,4, 627-31 (1962)
- 25 - DEMMEL E., HENSCHER W.F., : Zur Anästhesie im Greisenalter. Bremer Arztebl. 19, 5, 25-29 (1966).
- 26 - DROH R., HORST J. : Untersuchungen des Diallyl-nor-toxiferin am Herz-Lungen-Präparat und am spontan schlagenden isolierten Vorhof des Meerschweinchens. Anaesthesist 14,9, 275-80 (1965).
- 27 - DROST R., BOHMERT F., HENSCHER W.F. : Klinische Beobachtungen mit Diallyl-nor-toxiferin. Anaesthesist 15, 3, 79-81 (1966).
- 28 - DUPUY B. : Etude clinique de la di-allyl-nor-toxiférine. Thèse de médecine, Paris - (1963).
- 29 - DUPUY B., DE COURNUAUD M.T., JAQUENOUD P. : Etude clinique de la di-allyl-nor-toxiferine. Presse méd. 72-13-778 (1964).
- 30 - FOLDES FF., WOLFSON B., SOKOLL M. : Toxiferin : Experimentelle und klinische Untersuchungen seiner neuromuskulären Wirksamkeit. Anaesthesist 10, 210 (1961).
- 31 - FOLDES FF., BROWN I.M., LUNN J.U., MOORE J., DUNCALF D. : The neuromuscular effects of diallyl-nor-toxiferine in anaesthetized subjects Anaesth. and Analg. 42, 177 (1963).
- 32 - FOLDES FF. : Modifizierende Faktoren bei der Wahl und Dosierung muskelerschlaffender Mittel in der klinischen Praxis. Internat. Fortbildungskurs für Anaesthesie in Wien 15 - 19.9.1967.

- 33 - FREY R. : Neue Wege der Schmerzbekämpfung und Anaesthesie. Pharm.-Ztg. III, 24, 875-876 (1966).
- 34 - FREY R., AHNEFFELD F.W. : Klinische Untersuchungen über Toxiferine. Arzneimittelforsch. 13, 4, 435 (1963).
- 35 - FREY R., KOLB E. : Fortschritte der Anaesthesiologie. Dtsch. med. Wschr. 89, 36, 1677-82 (1964).
- 36 - FREY R., SEEGER R. : Essais cliniques et expérimentaux avec le nouvel alcaloïde Toxiférine et son dérivé Ro 4-3816. Anesthésie, Analgésie, Réanimation 18, 469-471 (1961).
- 37 - FREY R., SEEGER R. : Experimental and clinical experience with Toxiferine Can. Anaesth. Soc. J. 8, 99 (1961).
- 38 - GELEBART C. : La di-allyl-nor-toxiferine en chirurgie abdominale. Thèse Marseille 1963.
- 39 - GESTIN Y. : Contribution à l'étude d'un myorésolutif compétitif : la diallyl-nor-toxiférine, son action sur l'excitabilité neuromusculaire, sa place parmi les curares. Thèse Montpellier 1964.
- 40 - GONCALVES B., DRUMONT J.P., MENEZES R., FORASTIERI E. : Um relaxantes muscular derivato da Toxiferina - Ro4 - 3816 - Rev. Brasil. Anesth. 11, 323 (1961).
- 41 - GRIMMEISEN H. : Diallyl-nor-toxiferin. Erfahrungen mit einem neuartigen Muskelrelaxans. Anaesthesist 13, 3, 85-89 (1964).
- 42 - GRIMMEISEN H. : Die prae-, intra und postoperative Asthmabekämpfung. Anaesthesist 15, 2, 51-52 (1966).
- 43 - GRIMMEISEN H. : Über die Verhütung asthmoider Narkosezwischenfälle. Münch. med. Wschr. 106, 29, 1284-85 (1964).
- 44 - HACH V. : Synthetische Arzneimittel und Naturstoffe als Arzneimittel (Fortschritte im Jahre 1961). Pharmazie 18, 1, 1-20 (1963).
- 45 - HENSCHEL W.F. : Die Neuroleptanalgesie. Landarzt 42, 36, 1613-23 (1966).

- 46 - HEROLD M., KABACOFF O., CAHN J. : Recherche des effets cumulatifs comparés de la d-tubocurarine, de la toxiférine et de la diallyl-nor-toxiférine. *Agressologie* 2,4, 375-82 (1961).
- 47 - HEROLD M., KABACOFF O., SENAULT B., CAHN J. : Etude pharmacologique de la diallyl-nor-toxiférine, Ro 4-3816. *Ann. Anesth. Franç.* 5, 3, 537-45 (1964).
- 48 - HOHMANN G. : Ein neues Muskelrelaxans. *Berl. Med.* 21, 592 (1963)
- 49 - HUGIN W., KISSLING P. : Vorläufige Mitteilungen über ein neues kurz wirkendes Relaxans vom depolarisationshindernden Typus. *Schweiz. med. Wschr.* 91, 455-57 (1961).
- 50 - HUGIN W., KISSLING P. : C-Toxiferin I in der klinischen Anaesthesie *Anaesthesist* 10, 137 (1961).
- 51 - HUNTER A.R. : Diallyl-Toxiferine. *Brit. J. Anaesth.* 36, 466 (1964).
- 52 - HUTSCHENREUTER K., HEYDEN A. : Anaesthesieprobleme bei urologischen Eingriffen im höheren Lebensalter. *Urologe* 4, 3, 105-21 (1965)
- 53 - ICHIYANAGI K., KANAI H., ITO Y. : Comparison of the Neuromuscular Blocking Action of Toxiferine, Ro 4-3816 and d-Tubocurarine in the cat. (Manuskript).
- 54 - IWATSUKI K., YUSA T., TUAGAKI M. : Evaluation of a New Muscle Relaxans Diallyl-nor-toxiferine (Ro 4-3816). *Tohoku J. Exper. Med.* 81, 96 (1963).
- 55 - JAQUENOUD P., TORRESANI J., POGGI L. : Action de la diallyl-nor-toxiférine sur la pression artérielle du cardiaque anesthésié. *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.* 23, 1/2, 86-90 (1967).
- 56 - JORGENSEN A.B., LYSGAARD A. : A comparative study of two different muscle relaxants, d-tubocurarine and a derivative of toxiferine (Ro 4-3816). *Acta anaesthesiolo. Scand.* 1962 suppl. 12, 86-87.
- 57 - KEATING V., RUSSEL C. : Diallyl-nor-toxiferin. *Anaesthesia* 19, 387 (1964).

- 58 - LISSAC J., HERENBERG R., VALLOIS J., POCIDALO JJ., LIOT F. :
Curarisation prolongée par la diallyl-nor-toxiférine. Etude expérimentale chez le chien. Compt. Rend. Soc. Biol. 54, 1, 61-63 (1964).
- 59 - LUND I., STOVNER J. : Experimental and clinical experiences with a new muscle relaxant Ro 4-3816, diallyl-nor-toxiferin. Acta anaesthesiol. Scand. 6, 85-97 (1962)
- 60 - LUND I., STOVNER J. : Potency and Reversibility by Prostigmine, of Ro 4-3816 and d-Tubocurarine. Acta anaesthesiol. Scand. 6, 161 (1962).
- 61 - LUND I., STOVNER J. : Experimental and clinical experiences with a new muscle relaxant, Ro 4-3816, diallyl-nor-toxiferine I. Eeuropäischer Kongress für Anaesthesiologie, Wien, 3, 9, 1962
- 62 - LUTHI U. : Vverteilung und metabolismus von curarisierenden substanzten. Aus Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. Vol. 22, 501-508 (1966).
- 63 - MAYRHOFER O. : Die Neuroleptanalgesie mit Dehydrobenzperidol und Fentanyl in der Narkosepraxis. Wien. klin. Wschr. 27, 38, 666 ff (1965).
- 64 - MOLINA F.J., USUBIAGA J.E. : Experimentacion clinica con un nuevo relajante muscular. Ro. 4-3816. Communication previa. Sem. med. B. Aires 121, 349-53 (1962).
- 65 - OPDERBECKE H.W. : Diallyl-nor-toxiferin (Alloferin) Prakt. Anaesthesie u. Wiederbelebung 1, 6, 376 ff (1966).
- 66 - PFLUGER H. : Kurzlehrbuch der modernen Anaesthesie, 2, Aufl. Schattauer, Stuttgart 1967.
- 67 - PODLESKI T.R. : Revised distinction between direct and indirect response of electroplax. Biochim. Biophys. Acta 63, 3, 358-64 (1962).
- 68 - REIS (DOS), ALMIRO, jun. : Observacoes iniciais sobre o uso, em anestesia, de um novo relaxante muscular - o Ro 4-3816. Rev. paulista med. 62 (I) 65 (1963).

- 69 - RICHTER K. : L'emploi combiné en neuroleptanalgie du diazepam et de la diallyl-nor-toxiferine. Anesthesie, Analgesie, Reanimation 23, 2, 37-78 (1966).
- 70 - RIEBEN G. : Klinische Demonstrationen. Praxis 55, 13, 363-70 (1966)
- 71 - SABBAGH W.K. : Utilisation en chirurgie thoracique d'un curarisant synthétique : l'Alloferine. A propos de 60 observations Cahiers d'Anesthesiologie 16, 4, 469-79 (1968).
- 72 - SCHMID H. : Chemie des Calebassencurare. Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. Vol. 22 Fasc. 1/2 415-24 (1966).
- 73 - SEEGER R., AHNEFELD F., HAUENSCHILD E. : Erfahrungen mit dem neuen synthetischen Muskelrelaxans Ro 4-3816, einem Derivat des Calebas-senalkaloides Toxiferin. Anaesthesist 11, 37-43 (1962).
- 74 - SEEGER R. : Uberadditive Wirkungen bei Kombination von Stoffen der Curaregruppe. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak. 244, 493-503 - (1963).
- 75 - SEEGER R. : Uberadditive Wirkungen bei Kombination verschiedener Curarestoffe an isolierten Nerv-Muskelpräparaten in vitro. Naturwissenschaften 51, 15, 363 (1964).
- 76 - SEEGER R. : Uberadditive Wirkungen bei Kombination von Stoffen der Curaregruppe. II. Untersuchungen am isolierten Nerv-Muskelpräparat in vitro. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak. 250, 42-50 (1965).
- 77 - STOCKER L. : Narkose, eine Einführung. G. Thieme Verlag, Stuttgart
- 77 bis - Symposion "Curare" Zürich 24/25.6.1966. Verlag Schwabe u.Co., Basel/Stuttgart 1967.
- 78 - TAY G. : Diallyl-nor-Toxiferine - A New Relaxant. Singapore Med. J. 4, 90-92 (1963).
- 79 - TONSA A. : Beitrag zur Muskelentspannung mit Diallyl-nor-toxiferin. Anaesthesist 14, 11, 325-26 (1965).

- 80 - TSCHIRREN B., OBRECHT R., ROTH F. : Klinische Erfahrungen mit Diallyl-nor-toxiferin (Ro 4-3816) bei der Hyperventilationsnarkose mit Lachgas. Schweiz. med.Wschr. 93, 1072-75 (1963).
- 81 - USUBIAGA J.E., MOLINA F.J. : Experiencia clinica con un nuevo relajante muscular. Presented at the IX. Congress of Anaesthesiology, Buenos Aires, oct. 6-13 (1963).
- 82 - VEGA, DARDO : Valoracion clinica de un nuevo relajante muscular derivado alilico de la toxiferina Ro 4-3816. Dia med urug. 27. Mayo (1961) 3557-63.
- 83 - VEGA, DARDO : Consideraciones sobre la utilizacion del derivado alilico (Ro 4-3816) de la Toxiferina en 250 casos. Dia med. urug. 28, 3934-36 (1962)
- 84 - VEGA, DARDO : Experiencia clinica con un nuevo relajante muscular diallil-nor-toxiferina (Ro 4-3816). Vortrag am VI. Latein-Amerikanischen Anaesthesiologie-Kongress, Lima 16-23.10.1962
- 85 - VENN P.H. : Correspondence : Diallyl-nor-toxiferine. Brit.J. Anaesth. 37, 213 (1965).
- 86 - VINNARS E. : Expériences with Ro 4-3816. Acta Anaesthesiolo. Scand. 1962. Suppl. 12,88.
- 87 - WASER P.G., HARBECK P. : Erste klinische Anwendung der Calebassen alkaloiden Toxiferin I und Curarin. I. Anaesthesist 8,193 (1959)
- 88 - WASER P.G. : Neue Gesichtspunkte zum Wirkungsmechanismus der Muskelrelaxantien. Internationaler Fortbildungskurs für Anaesthesiologie in Wien vom 15.bis 19.9.1967.
- 89 - WASER P.G., LUTHI U. : Verteilung, Metabolismus und Elimination von 3 H-Diallyl-nor-toxiferin (Alloferin) bei Katzne. Helv. Physiol. Acta 24, 259 (1966).
- 90 - ZELLER K. : Neue Mittel in der Anaesthesie. Gynaecologia 157, 247-259 (1964).

